

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-240871

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月7日

(51) Int.Cl.⁹

C 0 7 D 249/08

A 6 1 K 31/41

識別記号

5 1 4

A D Z

F I

C 0 7 D 249/08

A 6 1 K 31/41

5 1 4

A D Z

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平10-186198

(22) 出願日 平成10年(1998) 7月1日

(31) 優先権主張番号 特願平9-359202

(32) 優先日 平 9 (1997) 12月26日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000107496

エスエス製薬株式会社

東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号

(72) 発明者 武田 直

千葉県市原市辰巳台東1-10-69

(72) 発明者 金子 泰史

千葉県成田市美郷台3-15-28-104

(72) 発明者 時澤 実

千葉県成田市吾妻1-23-409

(72) 発明者 江藤 博通

千葉県成田市美郷台1-8-20

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外4名)

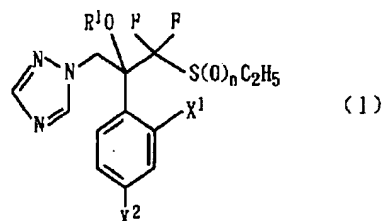
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリアゾール誘導体またはその塩、その製造方法及び当該化合物を有効成分とする医薬

(57) 【要約】

【解決手段】 次の一般式 (1)

【化1】



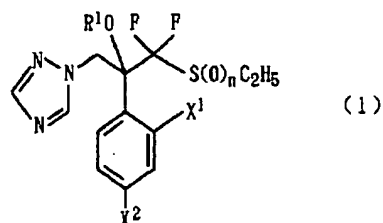
〔式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を示し、X¹ 及び X² は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲノアルキル基を示し、nは0～2の整数を示す〕で表わされるトリアゾール誘導体またはその塩、その製法及びこれを有効成分とする医薬。

【効果】 抗真菌活性が高く、哺乳類の真菌による感染症予防及び治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

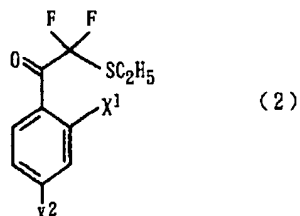
【化1】



〔式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示し、X¹ 及びX² は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはハロゲノアルキル基を示し、nは0～2の整数を示す〕で表わされるトリアゾール誘導体またはその塩。

【請求項2】 次の一般式(2)

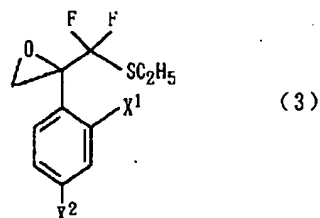
【化2】



〔式中、X¹ 及びX² は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはハロゲノアルキル基を示す〕で表わされる2, 2-ジフルオロ-2-エチルチオアセトフェノン誘導体。

【請求項3】 次の一般式(3)

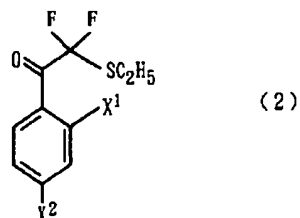
【化3】



〔式中、X¹ 及びX² は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはハロゲノアルキル基を示す〕で表わされるオキシラン誘導体。

【請求項4】 次の一般式(2)

【化4】



〔式中、X¹ 及びX² は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはハロゲノアルキル基を示す〕で表わされる2, 2-ジフルオロ-2-エチルチオアセトフェノン誘導体に、エポキシメチレン化剤及び1, 2, 4-トリアゾールまたはその塩を反応せしめ、必要に応

じて第三級水酸基のアルキル化を行い、更に必要に応じて酸化することを特徴とする請求項1記載のトリアゾール誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項5】 請求項1記載のトリアゾール誘導体またはその塩を有効成分とする医薬。

【請求項6】 抗真菌剤である請求項5記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた抗真菌作用と高い安全性を有するトリアゾール誘導体またはその塩、その製造中間体、及びそれを有効成分として含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】真菌症には各種白癬、頑癬、乾癬、皮膚カンジダ症等に代表される表在性真菌症と、真菌性髄膜炎、真菌性呼吸器感染症、真菌血症、尿路真菌症等に代表される深在性真菌症とがある。このうちカンジダ症、アスペルギルス症等の深在性真菌症は、癌化学療法剤や免疫抑制剤の繁用、HIV感染等による生体内免疫の低下等により、特に近年増加の傾向にあり、これらの菌に有効な薬剤が望まれている。

【0003】しかし、アスペルギルス菌及びカンジダ菌に有効な薬剤としては、従来アムホテリシンBや、アゾール系化合物のフルコナゾール、イトラコナゾール等が知られているが、未だ僅少である。また、これらの薬剤は、いずれも安全性あるいは抗真菌作用の点で問題があり、アスペルギルス菌及びカンジダ菌に有効な抗真菌剤が望まれている。現在、より有効なアゾール系化合物の開発が行われており、例えば、ジフルオロメチレン基を持つ化合物としては、特開昭59-163374号公報、特開平5-163269号公報、特開平9-227531号公報が知られている。また、第三級水酸基が置換された化合物としては、環状化合物として特開平8-217778号公報や特開平8-333367号公報等、アシル化合物として特開平8-104676号公報や特開平9-183769号公報等に記載の化合物が知られているが、十分に満足し得るものではない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、安全性が高くアスペルギルス菌及びカンジダ菌に有効な抗真菌作用を有する化合物を提供することにある。

【0005】

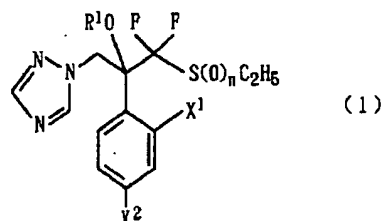
【課題を解決するための手段】斯かる実状において、本発明者らは、数多くのトリアゾール誘導体及びそれらの塩を合成し、そのアスペルギルス菌及びカンジダ菌に有効な抗真菌作用について検討を行った結果、後記一般式(1)で表わされるエチルチオ基やエチルスルホニル基を有するトリアゾール誘導体及びそれらの塩が、従来既知の類似の化合物に比べてアスペルギルス菌及びカンジダ菌を含む真菌類に対し優れた抗菌作用を有し、しかも

安全性も高いことを見出し、本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は次の一般式(1)

【0007】

【化5】



【0008】〔式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示し、X¹ 及び X² は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはハロゲノアルキル基を示し、nは0〜2の整数を示す〕で表わされるトリアゾール誘導体またはその塩及びこれらを有効成分とする医薬、並びに当該化合物の製造中間体及びこれらの化合物の製造方法を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明のトリアゾール誘導体において、一般式(1)中のR¹ で示される低級アルキル基としては、炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖のものが挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、n-ヘキシル基等が例示され、R¹ で示されるアラルキル基としては、炭素数7〜10のものが好ましく、フェニル-C₁-₄アルキル基がより好ましく、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、フェニル

プロピル基が例示される。R¹ としてはメチル基またはベンジル基が好ましい。またX¹ 及びX² で示される基のうちハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、このうちフッ素原子または塩素原子が特に好ましい。またハロゲノアルキル基としては、上記低級アルキル基に上記ハロゲン原子が置換したものが挙げられ、このうちパーフルオロ低級アルキル基が好ましく、特にトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基が好ましく、更にトリフルオロメチル基が好ましい。また酸素原子の数nは0〜2の整数を示すが、0または2が好ましい。

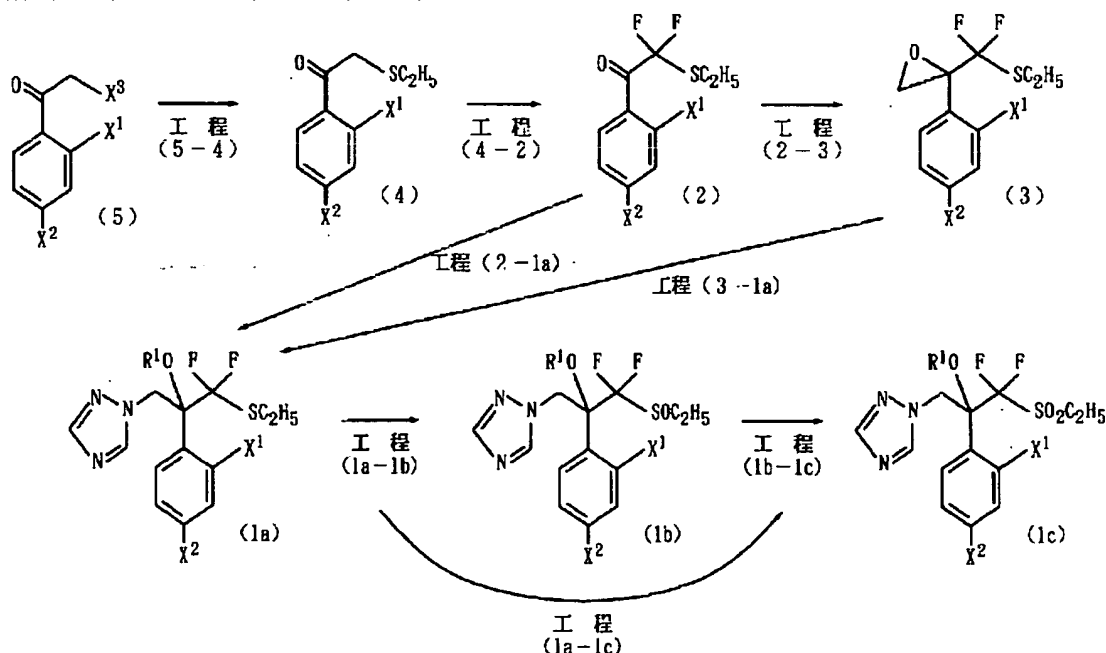
【0010】本発明のトリアゾール誘導体(1)の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されないが、酸付加塩、例えば塩酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩等が挙げられる。

【0011】本発明のトリアゾール誘導体(1)及びその塩には、不斉炭素原子及びスルホキシドに基づく立体異性体が存在するが、本発明には、これらのいずれの異性体も、またラセミ体等の異性体混合物も包含される。また、トリアゾール誘導体(1)またはその塩は、水合物に代表される溶媒和物の形態で存在することもあり、本発明においてはこれらも包含される。

【0012】本発明のトリアゾール誘導体(1)は、例えば以下の反応式に従って製造することができる。

【0013】

【化6】



【0014】〔式中、R¹、X¹ 及び X² は前記と同じものを示し、X³ はハロゲン原子を示す〕

【0015】すなわち、既知化合物である2-ハロ-アセトフェノン誘導体(5)をエチルチオ化し、得られた

エチルチオ化合物(4)をジフッ素化することにより化合物(2)とし、得られた化合物(2)を直接トリアゾールメチル化するか、一旦エポキシメチレン化して化合物(3)とした後、化合物(3)をトリアゾール化する

ことにより、上記一般式(1)において $n=0$ である化合物(1a)を製造することができる。また、必要に応じてこの化合物(1a)の R^1 をアルキル化またはアラルキル化することができる。また、化合物(1a)を酸化することにより一般式(1)において $n=1$ である化合物(1b)及び $n=2$ である化合物(1c)を製造することができる。また、化合物(1c)は、化合物(1b)を酸化することによっても製造することができる。この製法において、一般式(2)で表わされる2, 2-ジフルオロ-2-エチルチオアセトフェノン誘導体及び一般式(3)で表わされるオキシラン誘導体は、本発明者により合成された新規な化合物であり、トリアゾール誘導体(1)の合成中間体として有用なものである。

【0016】以下、上記の工程に従い本発明を説明する。

【0017】工程(5-4): 化合物(4)は、化合物(5)をエチルチオ化することにより製造することができる。

【0018】原料である化合物(5)において、一般式(5)中の X^3 としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられるが、なかでも塩素原子または臭素原子が好ましい。化合物(5)のうち、 X^3 がフッ素原子、塩素原子、臭素原子等で、 X^1 及び X^2 が共にフッ素原子である化合物は、例えばアルドリッチ社から市販されている。

【0019】化合物(4)は、化合物(5)を塩基の存在下エチルメルカプタンと反応させることにより製造することができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等が使用できるが、アルコール系溶媒、特にメタノールが好ましい。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ピリジン、トリエチルアミン等が使用できるが、炭酸カリウムが好ましい。

【0020】工程(4-2): 化合物(2)は、化合物(4)を溶媒中でフッ素化試薬と反応させることにより製造することができる。

【0021】フッ素化試薬としては、フッ素ガス、フッ化ペルクロリル、フッ化カリウム、スプレードライフッ化カリウム、フリーズドライフッ化カリウム、テトラアルキルアンモニウムフロリド、トリス(ジメチルアミノ)サルファ(トリメチルシリル)ジフロリド、N-フルオロピリドン、N-フルオロ-N-アルキル-アレンスルホンアミド、N-フルオロキヌクリジニウム塩、N-フルオロペルフルオロアルキルスルホンイミド、N-フルオロサルタム、フッ化キセノン、N-フルオロピリジニウム塩、N-フルオロピリジニウムスルホネート等が、その市販品としては、オノダ・フロリネイトFP

-T300、同FP-T500、同FP-T700、同FP-B300、同FP-B500、同FP-B700、同FP-B800(以上、秩父小野田(株)製)、MEC-01、MEC-02、MEC-03、MEC-04、MEC-05(以上、ダイキン工業(株)製)等が挙げられる。フッ素化試薬の使用量は、化合物(4)1モルに対し2~20当量が好ましい。反応溶媒としては、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2-トリクロロエタン、クロロホルム、メチレンクロリド、ジエチルエーテル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等が使用できるが、特に1, 1, 2-トリクロロエタンが好ましい。反応温度は-78℃~溶媒の沸点の範囲が好ましく、特に80~100℃が好ましい。

【0022】また、収率を向上させるためにルイス酸または塩基を使用することができる。ルイス酸としては、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化スズ等が挙げられ、塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラゼン等が挙げられる。

【0023】工程(2-1a): 化合物(2)から化合物(1a)の直接合成は、化合物(2)1モルに対し、溶媒中、1~5モルのエポキシメチレン化剤及び1~4モルの1, 2, 4-トリアゾールまたはそのアルカリ金属塩を用い、-100℃~室温ないし溶媒の沸点で1~30時間反応させることにより行われる。エポキシメチレン化剤としては、トリメチルスルホニウムヨウダイドやトリメチルスルホニウムヨウダイド等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等が挙げられ、特に水素化ナトリウムが好ましい。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール等が好ましい。

【0024】工程(2-3): 化合物(1a)は化合物(3)を経由して製造することができる。化合物(3)は、溶媒中、化合物(2)に対し、1~5当量のアルカリ存在下、1~2当量のトリメチルスルホニウムヨウダイドやトリメチルスルホニウムヨウダイド等のエポキシメチレン化剤を反応させることにより得ることができる。溶媒としてはジメチルスルホキシドやテトラヒドロフラン等が好適に使用できる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等が使用でき、特に水素化ナトリウム及びナトリウムメトキシドが好ましい。反応温度は、-100℃~溶媒の沸点の範囲が好ましく、特に-40~50℃の範囲とすることが好まし

い。

【0025】工程(3-1a)：化合物(1a)のうち、 R^1 が水素原子のものは、化合物(3)を溶媒中、塩基の存在下、1, 2, 4-トリアゾールまたはそのアルカリ金属塩と反応させることにより得ることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が好適に使用できる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、tert-ブトキシカリウム等が使用できる。反応温度は、0℃～溶媒の沸点の範囲が好ましく、特に20～60℃の範囲とすることが好ましい。

【0026】また、化合物(1a)のうち、 R^1 が水素原子のものは、必要に応じ、第三級水酸基を塩基の存在下アルキル化またはアラルキル化することにより、化合物(1a)のうち、 R^1 が低級アルキル基またはアラルキル基のものとすることができ。アルキル化に用いるアルキルハライドとしては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、塩化ベンジル等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等が挙げられる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)等の非水性極性溶媒や、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)等のエーテル系溶媒が挙げられ、特にDMFが好ましい。反応温度は、-40℃～溶媒の沸点の範囲が好ましく、特に0～20℃が好ましい。

【0027】工程(1a-1c)：化合物(1c)は、化合物(1a)に対して2当量以上、好ましくは2.2～2.3当量の酸化剤を使用することにより製造することができる。酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、過酸化水素水、過酢酸、テトラプロピルアンモニウムパーテナート、四酸化オスミウム、過マンガン酸カリウム、オキシソ等を用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸、メタノール、水、アセトニトリル、四塩化炭素、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度は、-40℃～溶媒の沸点の範囲が好ましく、特に0～50℃が好ましい。また、収率を向上させるために触媒として三塩化ルテニウム、二酸化セレン、タングステン酸ナトリウム、モリブデン酸ナトリウム、酸化バナジウム等を使用してもよい。

【0028】工程(1a-1b)及び工程(1b-1c)：化合物(1b)は、化合物(1a)に対して1～2当量、好ましくは1.2当量の酸化剤を使用することにより製造することができる。酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、過酸化水素水、過酢酸、テトラプロピルアンモニウムパーテナート、四酸化オスミウム、過

マンガン酸カリウム、オキシソ等を用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸、メタノール、水、アセトニトリル、四塩化炭素またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度は、-40℃～溶媒の沸点の範囲が好ましく、特に0～50℃が好ましい。また、収率を向上させるために触媒として三塩化ルテニウム、二酸化セレン、タングステン酸ナトリウム、モリブデン酸ナトリウム、酸化バナジウム等を使用してもよい。また工程(1b-1c)もこれと同様に行うことができる。

【0029】化合物(1a)、(1b)及び(1c)には、それぞれ不斉炭素原子に基づく鏡像異性体が存在するが、この光学活性体は光学異性体分離用カラムを用いて分離することにより製造することができる。光学活性固定相としては、合成光学活性ポリマー、天然高分子、アミノ酸金属錯体等が挙げられるが、セルロース誘導体をコーティングしたシリカゲルが好ましい。当該セルロース誘導体をコーティングしたシリカゲルを充填したカラムとしては、キラルセルOD、キラルパックAS(以上、ダイセル化学工業(株)製)等の市販品を用いることができるが、特にキラルセルODが好ましい。また、クロマトグラフィーの形式としては、液体クロマトグラフィーが好ましい。この場合、移動相としての溶離液は、例えばヘキサン-エタノール、ヘキサン-イソプロピルアルコール等が使用できる。また、光学活性体は光学分割法によっても製造することができる。光学分割剤としては、例えばハロゲン原子が置換していてもよい光学活性カンファースルホン酸またはその塩、具体的には、(+)-カンファー-10-スルホン酸、(-)-カンファー-10-スルホン酸、(+)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸、(-)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸、(+)-3-ブロモカンファー-10-スルホン酸、(-)-3-ブロモカンファー-10-スルホン酸、(+)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸アンモニウム塩、(-)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸アンモニウム塩等が挙げられ、特に(+)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸、(-)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸、(+)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸アンモニウム塩、及び(-)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸アンモニウム塩が好ましい。

【0030】上記反応における反応混合物からの目的物の単離手段は特に制限されず、例えば再結晶、各種クロマトグラフィー等により行うことができる。また目的化合物の所望の塩への変換も常法に従って行うことができる。

【0031】本発明の化合物(1)は、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、外用剤等の種々の剤型の医薬、特に抗真菌剤とすることができ、また、この場合は、薬学的に許容される担体を配合して製

造することができる。具体的には固形製剤の場合には、本発明化合物(1)に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、増量剤、被覆剤、糖衣剤等を加え、常法により製造することができる。注射剤の場合には、本発明化合物(1)を注射用蒸留水等の水性担体にあらかじめ溶解、分散、乳化等して注射用液剤とするか、または注射用粉末にして用時に溶解等すればよい。注射剤の投与方法としては静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、静注点滴が挙げられる。

【0032】本発明の化合物(1)またはその塩を医薬として用いる場合の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等の種々の要因によって異なるが、抗真菌剤として用いる場合は、本発明化合物(1)またはその塩換算で通常成人に対しては、0.1~1000mg/日、好ましくは1~300mg/日が用いられる。また、この量を1日1回でまたは2~4回に分割して投与してもよい。

【0033】

【実施例】以下、参考例及び実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0034】参考例1 2', 4'-ジフルオロ-2-(エチルチオ)アセトフェノン〔化合物(4-1)〕の合成: 2-クロロ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノン(10g, 0.053mol)及びエチルメルカプタン(3.6g, 0.058mol)のメタノール(200ml)溶液に、氷冷下炭酸カリウム(8.8g, 0.064mol)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去後、反応液に水を加え、エーテルにて抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物を減圧蒸留(b.p. 115~118℃, 2mmHg)し、無色油状物として2', 4'-ジフルオロ-2-(エチルチオ)アセトフェノン(11.4g, 収率99.9%)を得た。

【0035】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.24(3H, t, J=7Hz), 2.51(2H, q, J=7Hz), 3.77(2H, d, J=2Hz), 6.75-7.09(2H, m), 7.86-8.13(1H, m).

【0036】参考例2 2-エチルチオ-4'-フルオロアセトフェノン〔化合物(4-2)〕の合成: 2-クロロ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノンの代わりに2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノンを用い、参考例1と同様にして、2-エチルチオ-4'-フルオロアセトフェノンを無色油状物として得た。

【0037】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 2.58(2H, q, J=7.2Hz), 3.77(2H, s), 7.00-7.40(2H, m), 7.90-8.10(2H, m).

【0038】参考例3 2-エチルチオ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノン〔化合物(4-3)〕の合成: 2-クロロ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノ

ンの代わりに2-ブロモ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノンを用い、参考例1と同様にして、2-エチルチオ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノンを無色油状物として得た。

【0039】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.27(3H, t, J=7.5Hz), 2.57(2H, q, J=7.5Hz), 3.80(2H, s), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 8.10(2H, d, J=8.4Hz).

【0040】参考例4 2', 4'-ジクロロ-2-(エチルチオ)アセトフェノン〔化合物(4-4)〕の合成: 2-クロロ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノンの代わりに2, 2', 4'-トリクロロアセトフェノンを用い、参考例1と同様にして、2', 4'-ジクロロ-2-(エチルチオ)アセトフェノンを無色油状物として得た。

【0041】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.25(3H, t, J=7.3Hz), 2.55(2H, q, J=7.3Hz), 3.80(2H, s), 7.20-7.70(3H, m).

【0042】実施例1 2-エチルチオ-2, 2', 4'-テトラフルオロアセトフェノン〔化合物(2-1)〕の合成: 2', 4'-ジフルオロ-2-(エチルチオ)アセトフェノン(11.4g, 0.053mol)の1, 1, 2-トリクロロエタン(100ml)溶液に内温90℃にてN-フルオロ-4-メチルピリジニウム-2-スルホネート(ダイキン工業(株)製、MEC-02)(24g, 0.127mol)を少しずつ加え、内温95~100℃にて1.5時間攪拌した。反応終了後、内温を50℃以下まで冷却し、反応液に水を加え1, 1, 2-トリクロロエタンにて抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物を減圧蒸留(b.p. 105~110℃, 3mmHg)し、無色油状物として2-エチルチオ-2, 2', 4'-テトラフルオロアセトフェノン(4.6g, 収率35%)を得た。

【0043】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.37(3H, t, J=7Hz), 2.92(2H, q, J=7Hz), 6.81-7.12(2H, m), 7.85-8.11(1H, m).

【0044】実施例2 2-エチルチオ-2, 2', 4'-トリフルオロアセトフェノン〔化合物(2-2)〕の合成: 2-エチルチオ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノンの代わりに2-エチルチオ-4'-フルオロアセトフェノンを用い、実施例1と同様にして、2-エチルチオ-2, 2', 4'-トリフルオロアセトフェノンを無色油状物として得た。

【0045】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.38(3H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 7.76(2H, d, J=8.6Hz), 8.24(2H, d, J=8.6Hz).

【0046】実施例3 2-エチルチオ-2, 2'-ジフルオロ-4'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン〔化合物(2-3)〕の合成: 2-エチルチオ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノンの代わりに2-エチル

チオ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノンを用い、実施例1と同様にして、2-エチルチオ-2, 2-ジフルオロ-4'-(トリフルオロメチル)アセトフェノンを無色油状物として得た。

【0047】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.38(3H, t, J=7.5Hz), 2.94(2H, q, J=7.5Hz), 7.00-7.40(2H, m), 8.0-8.4(2H, m).

【0048】実施例4 2', 4'-ジクロロ-2-エチルチオ-2, 2-ジフルオロアセトフェノン〔化合物(2-4)〕の合成: 2-エチルチオ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノンの代わりに2', 4'-ジクロロ-2-(エチルチオ)アセトフェノンを用い、実施例1と同様にして、2', 4'-ジクロロ-2-エチルチオ-2, 2-ジフルオロアセトフェノンを無色油状物として得た。

【0049】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.37(3H, t, J=7.7Hz), 2.90(2H, q, J=7.7Hz), 6.81-7.12(2H, m), 7.20-7.80(2H, m).

【0050】実施例5 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-[(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル]オキシラン〔化合物(3-1)〕の合成: 6.0% NaH (876mg, 0.022mol)のTHF(30ml)-DMSO(50ml)サスペンションを外温50℃に加温し、トリメチルスルホニウムヨウダイド(4.8g, 0.022mol)を少量ずつ加え同温にて1時間攪拌した後、-20℃に冷却し2-エチルチオ-2, 2, 2', 4'-テトラフルオロアセトフェノン(4.6g, 0.018mol)のTHF(20ml)溶液を滴下した。室温にて2時間攪拌後、反応液を氷水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し、淡黄色油状物として2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-[(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル]オキシラン(4.3g, 収率90.0%)を得た。

【0051】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.30(3H, t, J=7Hz), 2.86(2H, q, J=7Hz), 2.95-2.98(1H, m), 3.48(1H, d, J=5Hz), 6.71-7.02(2H, m), 7.40-7.66(1H, m).

【0052】実施例6 2-[(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)オキシラン〔化合物(3-2)〕の合成: 2-エチルチオ-2, 2, 2', 4'-テトラフルオロアセトフェノンの代わりに2-エチルチオ-2, 2, 4'-トリフルオロアセトフェノンを用い、実施例5と同様にして、2-[(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)オキシランを淡黄色油状物として得た。

【0053】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 2.86(3H, m), 3.46(1H, d, J=5.5Hz), 6.80-7.30(2H, m), 7.40-7.70(2H, m).

【0054】実施例7 2-[(エチルチオ)(ジフル

オロ)メチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)オキシラン〔化合物(3-3)〕の合成: 2-エチルチオ-2, 2, 2', 4'-テトラフルオロアセトフェノンの代わりに2-エチルチオ-2, 2-ジフルオロ-4'-(トリフルオロメチル)アセトフェノンを用い、実施例5と同様にして、2-[(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)オキシランを淡黄色油状物として得た。

【0055】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.31(3H, t, J=7.5Hz), 2.60-3.00(3H, m), 3.50(1H, d, J=5.5Hz), 6.80-7.30(2H, m), 7.66(4H, br.s).

【0056】実施例8 2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-[(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル]オキシラン〔化合物(3-4)〕の合成: 2-エチルチオ-2, 2, 2', 4'-テトラフルオロアセトフェノンの代わりに2-エチルチオ-2', 4'-ジクロロ-2, 2-ジフルオロアセトフェノンを用い、実施例5と同様にして、2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-[(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル]オキシランを淡黄色油状物として得た。

【0057】¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 2.60-3.10(3H, m), 3.58(1H, d, J=5.1Hz), 6.80-7.30(2H, m), 7.20-7.60(3H, m).

【0058】実施例9 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルチオ)-1, 1-ジフルオロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール〔化合物(1a-1)〕の合成: 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-[(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル]オキシラン(4.3g, 0.016mol)のDMSO(50ml)溶液に1, 2, 4-トリアゾール(2.98g, 0.043mol)及び炭酸カリウム(5.96g, 0.043mol)を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をイソプロピルエーテル-酢酸エチルにて結晶化し、無色結晶として2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルチオ)-1, 1-ジフルオロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(1.5g, 収率25%)を得た。

【0059】融点: 109~110℃

IR(KBr) ν_{max}cm⁻¹: 3136, 1681, 1499, 1145

MS(FAB): 336(M+H)

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.29(3H, t, J=7Hz), 2.84(2H, q, J=7Hz), 4.79(1H, d, J=14Hz), 5.28(1H, d, J=14Hz), 5.74(1H, s), 6.60-6.95(2H, m), 7.60-7.87(1H, m), 7.79(1H, s), 8.09(1H, s).

【0060】実施例10 1-(エチルチオ)-1, 1-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-

(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール〔化合物(1a-2)〕の合成: 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-〔(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル〕オキシランの代わりに2-〔(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル〕-2-(4-フルオロフェニル)オキシランを用い、実施例9と同様にして、1-(エチルチオ)-1, 1-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールを無色結晶として得た。

【0061】融点: 101~102℃

IR(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3111, 1584, 1519, 1144

MS(FAB): 318(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.27(3H, t, J=7.5Hz), 2.80(2H, q, J=7.5Hz), 4.78(1H, d, J=14.5Hz), 4.90(1H, d, J=14.5Hz), 5.72(1H, s), 6.85-7.10(2H, m), 7.40-7.70(1H, m), 7.77(1H, s), 7.93(1H, s).

【0062】実施例11 1-(エチルチオ)-1, 1-ジフルオロ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール〔化合物(1a-3)〕の合成: 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-〔(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル〕オキシランの代わりに2-〔(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル〕-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)オキシランを用い、実施例9と同様にして、1-(エチルチオ)-1, 1-ジフルオロ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールを無色結晶として得た。

【0063】融点: 122~123℃

IR(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3207, 1620, 1514, 1121

MS(FAB): 368(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.27(3H, t, J=7.5Hz), 2.81(2H, q, J=7.5Hz), 4.72(1H, d, J=14.5Hz), 4.95(1H, d, J=14.5Hz), 5.41(1H, s), 7.58(2H, d, J=9.2Hz), 7.70(2H, d, J=9.2Hz), 7.87(1H, s), 7.95(1H, s).

【0064】実施例12 2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-(エチルチオ)-1, 1-ジフルオロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール〔化合物(1a-4)〕の合成: 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-〔(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル〕オキシランの代わりに2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-〔(エチルチオ)(ジフルオロ)メチル〕オキシランを用い、実施例9と同様にして、2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-(エチルチオ)-1, 1-ジフルオロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールを無色結晶として得た。

【0065】融点: 98~100℃

IR(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3112, 1614, 1519, 1108

MS(FAB): 368(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 2.85(2H, q, J=7.5Hz), 4.85(1H, d, J=14.3Hz), 5.82(1H, d, J=14.5Hz), 5.91(1H, s), 7.05-7.30(2H, m), 7.82(1H, s), 7.89(1H, d, J=8.6Hz), 8.20(1H, s).

【0066】実施例13 1-〔2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-エチルチオ-3, 3-ジフルオロ-2-メトキシプロピル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール〔化合物(1a-5)〕の合成: 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルチオ)-1, 1-ジフルオロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(1.0g, 3.0mmol)を氷冷下、60%水素化ナトリウム(0.16g, 4.0mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液に滴下し、室温にて30分攪拌した。次いで氷冷下、ヨウ化メチル(0.56g, 3.9mmol)を滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、エーテルにて抽出した。エーテル溶液を水洗後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムに付し、クロロホルム溶出部より無色油状物として、1-〔2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-エチルチオ-3, 3-ジフルオロ-2-メトキシプロピル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール(0.81g, 収率78%)を得た。

【0067】MS(FAB): 350(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.29(3H, t, J=7.5Hz), 2.82(2H, q, J=7.5Hz), 3.70-3.74(3H, m), 5.10(2H, br. s), 6.6-6.9(1H, m), 7.4-7.7(1H, m), 7.80(1H, s), 8.00(1H, s).

【0068】実施例14 1-〔2-(ベンジルオキシ)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(エチルチオ)-3, 3-ジフルオロプロピル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾールの合成〔化合物(1a-6)〕の合成: ヨウ化メチルの代わりに塩化ベンジルを用い、実施例13と同様にして、1-〔2-(ベンジルオキシ)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(エチルチオ)-3, 3-ジフルオロプロピル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾールを無色油状物として得た。

【0069】MS(FAB): 426(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 2.85(2H, q, J=7.3Hz), 4.8-5.3(4H, m), 6.6-6.9(2H, m), 7.2-7.6(6H, m), 7.78(1H, s), 7.94(1H, s).

【0070】実施例15 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-1, 1-ジフルオロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール〔化合物(1c-1)〕の合成: 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルチオ)-1, 1-ジフルオロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(850mg, 2.39mmol)のジクロロメタン(100ml)溶液に室温にて85%m-クロロ過安息香酸(1.4

g, 5.75mmol)を加え、室温にて12時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和重曹水を加え攪拌した。ジクロロメタン溶液を分液し水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテル-酢酸エチルにて結晶化し、無色結晶として2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(718mg, 収率78%)を得た。

【0071】融点: 117~118°C

IR(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3136, 1617, 1503, 1323

MS(FAB): 368(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.48(3H, t, J=7Hz), 3.41(2H, q, J=7Hz), 5.14(1H, d, J=14Hz), 5.37(1H, d, J=14Hz), 6.11(1H, s), 6.64-6.96(2H, m), 7.55-7.82(1H, m), 7.77(1H, s), 8.07(1H, s).

【0072】実施例16 1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール〔化合物(1c-2)〕の合成: 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルチオ)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの代わりに1-(エチルチオ)-1,1-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールを用い、実施例15と同様にして、1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールを無色結晶として得た。

【0073】融点: 82~84°C

IR(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3110, 1587, 1518, 1332

MS(FAB): 350(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.46(3H, t, J=7.5Hz), 3.35(2H, q, J=7.5Hz), 4.83(1H, d, J=14.5Hz), 5.27(1H, d, J=14.5Hz), 5.81(1H, br.s), 6.90-7.10(2H, m), 7.30-7.60(2H, m), 7.80(1H, s), 7.90(1H, s).

【0074】実施例17 1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール〔化合物(1c-3)〕の合成: 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルチオ)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの代わりに1-(エチルチオ)-1,1-ジフルオロ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールを用い、実施例15と同様にして、1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-2-(4-トリフ

ルオロメチルフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールを無色結晶として得た。

【0075】融点: 155~157°C

IR(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3207, 1620, 1514, 1329

MS(FAB): 400(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.47(3H, t, J=7.5Hz), 3.38(2H, q, J=7.5Hz), 4.88(1H, d, J=14.3Hz), 5.32(1H, d, J=14.3Hz), 6.09(1H, br.s), 7.64(4H, s), 7.78(1H, s), 7.92(1H, s).

【0076】実施例18 2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール〔化合物(1c-4)〕の合成: 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルチオ)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの代わりに2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(エチルチオ)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールを用い、実施例15と同様にして、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールを無色結晶として得た。

【0077】融点: 79~81°C

IR(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3421, 1617, 1518, 1331

MS(FAB): 400(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.50(3H, t, J=7.7Hz), 3.43(2H, q, J=7.7Hz), 5.20(1H, d, J=14.7Hz), 6.13(1H, d, J=14.7Hz), 6.31(1H, br.s), 7.10-7.40(2H, m), 7.88(1H, s), 7.74(1H, d, J=8.1Hz), 8.16(1H, s).

【0078】実施例19 1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-エチルスルホニル-3,3-ジフルオロ-2-メトキシプロピル]-1H-1,2,4-トリアゾール〔化合物(1c-5)〕の合成: 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルチオ)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの代わりに1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-エチルチオ-3,3-ジフルオロ-2-メトキシプロピル]-1H-1,2,4-トリアゾールを用い、実施例15と同様にして、1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-エチルスルホニル-3,3-ジフルオロ-2-メトキシプロピル]-1H-1,2,4-トリアゾールを無色油状物として得た。

【0079】MS(FAB): 382(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.43(3H, t, J=7.5Hz), 3.20(2H, q, J=7.5Hz), 3.75(3H, br.s), 5.15(1H, d, J=5.5Hz), 5.24(1H, d, J=5.5Hz), 6.6-7.0(2H, m), 7.4-7.7(1H, m), 7.78(1H, s), 8.06(1H, s).

【0080】実施例20 1-[2-(ベンジルオキ

シ)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(エチルスルホニル)-3,3-ジフルオロプロピル]-1H-1,2,4-トリアゾール〔化合物(1c-6)〕の合成: 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルチオ)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの代わりに1-[2-(ベンジルオキシ)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(エチルチオ)-3,3-ジフルオロプロピル]-1H-1,2,4-トリアゾールを用い、実施例15と同様にして、1-[2-(ベンジルオキシ)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(エチルスルホニル)-3,3-ジフルオロプロピル]-1H-1,2,4-トリアゾールを無色油状物として得た。

【0081】MS(FAB): 458(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.41(3H, t, J=7.3Hz), 3.19(2H, q, J=7.3Hz), 5.07(2H, s), 5.27(1H, d, J=15.8Hz), 5.50(1H, d, J=15.8Hz), 6.6-7.0(2H, m), 7.2-7.7(6H, m), 7.80(1H, s), 8.03(1H, s).

【0082】実施例21 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール〔化合物(1c-1)〕の光学活性分離用カラムを用いた光学分割: (±)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール40mgを、キラルセルOD光学活性体分離用カラム(ダイセル化学工業(株)製)に付し、ヘキサン-イソプロピルアルコール=4:1溶出部より、溶出順に無色結晶の(+)体17mg(光学純度100%e.e.)及び無色結晶の(-)体17mg(光学純度100%e.e.)をそれぞれ得た。

【0083】(1). (+)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール

$[\alpha]_D^{21.7} +21.0^\circ$ (C=0.1, acetone)

融点: 120~121°C

IR(KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3136, 1617, 1503, 1323

MS(FAB): 368(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.48(3H, t, J=7Hz), 3.41(2H, q, J=7Hz), 5.14(1H, d, J=14Hz), 5.37(1H, d, J=14Hz), 6.11(1H, s), 6.64-6.96(2H, m), 7.55-7.82(1H, m), 7.77(1H, s), 8.07(1H, s).

【0084】(2). (-)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール

$[\alpha]_D^{21.7} -21.5^\circ$ (C=0.1, acetone)

融点: 120~121°C

IR(KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3136, 1617, 1503, 1323

MS(FAB): 368(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.48(3H, t, J=7Hz), 3.41(2H, q, J=7Hz), 5.14(1H, d, J=14Hz), 5.37(1H, d, J=14Hz), 6.11(1H, s), 6.64-6.96(2H, m), 7.55-7.82(1H, m), 7.77(1H, s), 8.07(1H, s).

【0085】実施例22 1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール〔化合物(1c-2)〕の光学活性分離用カラムを用いた光学分割: (±)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの代わりに(±)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(220mg)を用い、実施例17と同様にして、溶出順に無色結晶の(+)体100mg(光学純度100%e.e.)及び無色結晶の(-)体100mg(光学純度100%e.e.)をそれぞれ得た。

【0086】(1). (+)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール

$[\alpha]_D^{20.6} +23.0^\circ$ (C=0.1, acetone)

融点: 131~132°C

IR(KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3447, 1636, 1511, 1336

MS(FAB): 350(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.46(3H, t, J=7.5Hz), 3.35(2H, q, J=7.5Hz), 4.83(1H, d, J=14.5Hz), 5.27(1H, d, J=14.5Hz), 5.81(1H, br. s), 6.90-7.10(2H, m), 7.30-7.60(2H, m), 7.80(1H, s), 7.90(1H, s).

【0087】(2). (-)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール

$[\alpha]_D^{20.6} +20.0^\circ$ (C=0.1, acetone)

融点: 131~132°C

IR(KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3447, 1636, 1511, 1336

MS(FAB): 350(M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.46(3H, t, J=7.5Hz), 3.35(2H, q, J=7.5Hz), 4.83(1H, d, J=14.5Hz), 5.27(1H, d, J=14.5Hz), 5.81(1H, br. s), 6.90-7.10(2H, m), 7.30-7.60(2H, m), 7.80(1H, s), 7.90(1H, s).

【0088】実施例23 光学分割剤を用いた(-)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール

〔化合物(1c-1)〕の製造法: (±)-1-(エチルスルホニル)-1, 1-ジフルオロ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(130g) 及び(+)-3-ブromoカンファー-8-スルホン酸(115.7g)をイソプロピルアルコール(3.0L)に加熱溶解後、種結晶を接種し、室温にて5日間静置した。析出した結晶を濾取し、無色結晶の(-)-1-(エチルスルホニル)-1, 1-ジフルオロ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの(+)-3-ブromoカンファー-8-スルホン酸塩を135.8g(光学純度56.7%e.e.)得た。得られた結晶を、イソプロピルアルコールを溶媒に用いて、再結晶を繰り返して、無色結晶の(-)-1-(エチルスルホニル)-1, 1-ジフルオロ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールの(+)-3-ブromoカンファー-8-スルホン酸塩を72.1g(光学純度93.1%e.e.)得た。この塩に、5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルにて抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を、酢酸エチル-エーテルにて再結晶し、無色結晶の(-)-1-(エチルスルホニル)-1, 1-ジフルオロ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールを41.4g(光学純度99.7%e.e.)得た。

【0089】試験例1 カンジダ アルビカンス(*Candida albicans*)に対する作用(in vitro)

96穴マイクロプレートの各ウエルに、10%ウシ胎仔血清加MEM培地(グルタミン、炭酸塩含有)にて調製した薬剤希釈液を75 μ l分注し、更に同培地で懸濁した4.0 \times 10⁴cells/mlの*C. albicans* ATCC 44859を75 μ l加え、炭酸ガスインキュベーターにて37℃で24時間培養した。培養後、*C. albicans*の形態変化を倒立顕微鏡下で観察し、薬剤無添加対照と比較して明らかに菌糸型発育を抑制した最小薬剤濃度を終末点(ng/ml)とした。なお、比較薬としてフルコナゾールと既知化合物A(特開平9-227531号の(-)-化合物(1c-1))を用いた。結果を表1に示す。

【0090】試験例2 アスペルギルス フミガタス(*Aspergillus fumigatus*)に対する作用(in vitro)

96穴マイクロプレートの各ウエルに、0.165MのMOPS含有RPMI 1640培地(グルタミン、フェノールレッド含有、炭酸塩不含有; pH7)にて調製した薬剤希釈液を100 μ l分注し、更に20%alar Blueを含む同培地で懸濁した6.0 \times 10⁴conidia/mlの*A. fumigatus* IFM 40808 胞子液を100 μ l加え、35℃で48時間培養した。判定は目視により行い、培地

が赤変しない(青色を保った)最小薬剤濃度をMIC値(μ g/ml)とした。なお、比較薬としてフルコナゾールと既知化合物A(特開平9-227531号の(-)-化合物(1c-1))を用いた。結果を表1に示す。

【0091】

【表1】

	終末点(ng/ml)	MIC(μ g/ml)
被験化合物	<i>C. albicans</i>	<i>A. fumigatus</i>
実施例9	7.8	2
実施例10	31.3	8
実施例11	7.8	16
実施例12	3.9	1
実施例13	31.3	8
実施例15	31.3	8
実施例18	15.6	8
実施例21(2)	15.6	4
実施例22(2)	15.6	8
フルコナゾール	250	>128
既知化合物A	62.5	16

【0092】試験例3 カンジダ アルビカンス(*Candida albicans*)に対する作用(in vivo)

ICR系(CRJ:CD-1)4週齢雄マウスを6時間絶食させた後、*C. albicans* IFM 40009を3.0 \times 10⁶ cells/マウスとなるようにマウス尾静脈へ接種し、感染を成立させた。コントロール群は1群11匹、薬剤投与群は1群5匹とし、20%ポリエチレングリコールに溶解した薬剤を菌接種1時間後に1回、更に24時間後から連日1回で計4回、各1.25mg/kgを経口投与した。感染14日目までの生存状況を比較した。また、コントロール群と各薬剤投与群の生存日数をKaplan-Meier法(Cox mantel test)により検定した。なお、比較薬としてフルコナゾールを用いた。結果を表2に示す。

【0093】

【表2】

被験化合物	平均生存日数(日)	14日目の生存匹数(生存匹数/群中の総数)
実施例15	14.00***	4/5
フルコナゾール	11.00***	1/5
コントロール	4.5	0/11

(対コントロール, ***; p<0.001)

【0094】以下、製剤例を示す。

【0095】実施例24 錠剤

【0096】

【表3】

実施例 21 (2) の化合物	50mg
結晶セルロース	50mg
乳糖	50mg
ヒドロキシプロピルセルロース	18mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
計	170mg
【0097】常法により、上記組成の錠剤を製造した。 この錠剤は、糖衣錠及びフィルムコート錠とすることができた。	【0098】実施例 25 カプセル剤 【0099】 【表 4】
実施例 21 (2) の化合物	50mg
軟質無水ケイ酸	25mg
乳糖	100mg
デンプン	50mg
タルク	25mg
計	250mg
【0100】上記の成分を 1 号カプセルに充填し、カプセル剤を得た。	【0102】 【表 5】
【0101】実施例 26 顆粒剤	
実施例 21 (2) の化合物	50mg
乳糖	600mg
コーンスターチ	200mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	20mg
ヒドロキシプロピルセルロース	130mg
計	1000mg
【0103】常法により、上記組成の顆粒剤を製造した。	【0105】 【表 6】
【0104】実施例 27 散剤	
実施例 21 (2) の化合物	50mg
軟質無水ケイ酸	20mg
沈降性炭酸カルシウム	10mg
乳糖	250mg
デンプン	70mg
計	400mg
【0106】常法により、上記組成の散剤を製造した。	【0108】 【表 7】
【0107】実施例 28 注射剤	
実施例 21 (2) の化合物	5mg
硬化ひまし油	85mg
プロピレングリコール	60mg
ブドウ糖	50mg
注射用蒸留水	適量
計	全量 1ml
【0109】常法により、上記組成の注射剤を製造した。	【0111】 【表 8】
【0110】実施例 29 静注点滴剤	
実施例 21 (2) の化合物	50mg
硬化ひまし油	5g
プロピレングリコール	10mg
ブドウ糖	14.5mg
注射用蒸留水	適量
計	全量 100ml

【 0 1 1 2 】 常法により、上記組成の静注点滴剤を製造した。

【 0 1 1 3 】

【発明の効果】本発明のトリアゾール誘導体またはその

塩は抗真菌活性が高く、これを有効成分とする抗真菌剤はヒトを含む哺乳類動物の真菌による感染症予防及び治療に有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 石田 和也
千葉県成田市公津の杜 2-38-1 ベルハ
イム B-203

(72)発明者 前橋 一紀
千葉県習志野市本大久保 5-9-13-502

(72)発明者 松本 勝
千葉県印旛郡富里町日吉台 6-12-18

(72)発明者 浅岡 健光
千葉県成田市加良部 1-17-1-306

(72)発明者 佐藤 進
千葉県成田市玉造 6-15-5